



# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Pneumologia

### **Toxicidade Pulmonar em Cigarros Electrónicos**

Vikesch Rameschandre Samji

---

**Maio 2018**



# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Pneumologia

## **Toxicidade Pulmonar em Cigarros Electrónicos**

Vikesch Rameschandre Samji

**Orientado por:**

Dra. Paula Maria Martins Monteiro

---

**Maio 2018**

## **Resumo**

O consumo de dispositivos electrónicos de dispensa de nicotina, conhecidos por cigarros electrónicos – e-cig - aumentou rapidamente a nível global, principalmente numa faixa etária mais jovem. Actualmente é visto como uma alternativa mais saudável aos cigarros tradicionais de tabaco. No entanto, o seu consumo mantém-se controverso, devido à limitada evidência científica dos efeitos tóxicos a curto e a longo prazo.

Este trabalho pretende fornecer uma revisão actualizada acerca do perfil toxicológico destes dispositivos no sistema respiratório, sintetizando a literatura existente a partir de cultura de células, modelos animais e humanos.

Em suma, a toxicidade do e-cig provém dos constituintes do dispositivo, sendo uma fonte de metais tóxicos; e do e-líquido, com quantidades variáveis de nicotina e aromatizantes.

Embora o consumo do e-cig a curto prazo não apresente alterações significativas na função pulmonar, os efeitos deletérios a longo prazo, no sistema respiratório estão associados a um estado pró-inflamatório induzido, destacando-se os diagnósticos de novo de asma e bronquite crónica, e no sistema imunitário das vias aéreas, estão associados a uma resposta menos eficaz às infecções.

Destaca-se ainda que, a exposição crónica ao e-cig induz a um estado de proliferação celular descontrolada, pela sobreexpressão dos AChR  $\alpha 7$  nas vias aéreas, que poderá ter como consequência a neoplasia do pulmão.

Por último, faz-se referência ao aparecimento de um aparelho mais recente que o e-cig, nomeadamente, o IQOS – “I-Quit-Ordinary-Smoking”. Este aparelho consiste no aquecimento do tabaco, e segundo alguns estudos, assim como o e-cig, também produz substâncias carcinogénicas e de nicotina, prejudiciais à saúde.

**Palavras-chave:** cigarro electrónico, toxicidade pulmonar, efeitos adversos, IQOS.

## **Abstract**

The consumption of electronic nicotine delivery systems, known as electronic cigarettes, has rapidly increased globally, especially in a younger group. Perceived and marketed as a healthier alternative to traditional tobacco cigarettes, its use remains controversial because of the limited scientific evidence of short and long-term effects.

This work provides an updated review about the toxicological profile of these devices in the respiratory system, synthesizing the existing literature from cell culture, animal models and humans.

In summary, the toxicity of the e-cig comes from the components of the device, as a source of toxic metals; and e-liquid, with varying amounts of nicotine and flavorings.

Although the consumption of e-cig did not show significant changes in short-term pulmonary function, deleterious long-term effects on the respiratory system are associated with an induced pro-inflammatory state, related to asthma and chronic bronchitis; and to a less effective response to infections on the immune system of the airways.

Finally, chronic exposure to e-cig induces a state of uncontrolled cell proliferation, due to the overexpression of AChR  $\alpha 7$  in the airways, which may result in lung cancer.

A last reference is given to IQOS - "I-Quit-Ordinary-Smoking" - an even more recent system than e-cig, based on heating the cigarette. Studies show the presence of carcinogenic substances and nicotine in these systems.

**Key words:** electronic cigarette, pulmonary toxicity, adverse effects, IQOS.

*The final work expresses the opinion of the author and not the Faculty of Medicine of the University of Lisbon.*

# Índice

Resumo .....	5
Introdução .....	9
Métodos .....	10
1. Definição e constituição do cigarro electrónico .....	11
2. Toxicidade dos constituintes do e-líquido .....	12
2.1 Propilenoglicol e Glicerol .....	12
2.2 Nicotina .....	13
2.3 Aromatizantes .....	13
2.4 Contaminantes .....	14
2.5 Metais tóxicos .....	14
3. Toxicidade Pulmonar .....	15
3.1 Toxicidade in vitro .....	15
3.2 Toxicidade em animais .....	16
3.3 Toxicidade em Humanos – Função Pulmonar e Efeitos Adversos .....	16
3.3.1 Consumo crónico e Neoplasia do pulmão .....	18
3.4 Casos Relatados .....	19
3.4.1 Pneumonia Lipóide – McClauley et al. (2012) .....	19
3.4.2 “Popcorn lung” – Atkins et al. (2015) .....	20
4. IQOS .....	21
Conclusão .....	23
Abreviaturas .....	25
Agradecimentos .....	27
Bibliografia .....	29
Quadros e Figuras .....	33



## **Introdução**

Desde a sua introdução em 2007, que os cigarros electrónicos (e-cig) aumentaram a sua popularidade a nível global. No ano de 2016, nos EUA, estima-se que mais de dois milhões de estudantes do ensino básico e secundário consumiam os e-cig.

Uma das razões para a sua rápida expansão deve-se ao facto de ser encarado e comercializado como uma alternativa mais saudável aos cigarros tradicionais de tabaco.

Actualmente, ainda não é possível garantir a segurança destes dispositivos e a sua eficácia na cessação tabágica. Associado a isto, o conhecimento acerca da toxicidade do e-cig e do seu impacto na saúde ainda é limitado, no entanto o número de estudos acerca desta temática tem vindo a aumentar de forma significativa.

Este artigo de revisão tem como principal objectivo fornecer a informação mais actualizada acerca da toxicidade pulmonar no que diz respeito ao e-cig, através da evidência científica disponível a partir de estudos em cultura de células, modelos animais e em humanos. E em último, fornecer informação sobre os novos aparelhos IQOS e sua toxicidade.

O presente trabalho aborda como tema central, o cigarro electrónico no qual consiste em três partes: - a composição e constituição do e-cig; - a toxicidade dos constituintes do e-líquido; e a toxicidade pulmonar. Adicionalmente, foi acrescentado um tópico considerado pertinente para o contexto em análise, nomeadamente, a descrição e toxicidade do IQOS.

## **Métodos**

Este artigo de revisão foi baseado em artigos publicados na plataforma do PubMed.

Foram analisados estudos in vitro, em animais e em humanos e alguns artigos de revisão relevantes para o trabalho.

Os termos de pesquisa na plataforma foram: “electronic cigarette”, “pulmonary toxicity of electronic cigarettes”, “IQOS” e “Tobacco Heating System”.

No que diz respeito a pesquisa relacionada com IQOS, foram excluídos todos artigos presentes no Pubmed cuja autoria fosse a empresa responsável pela sua produção e comercialização.



# **1 Definição e constituição do cigarro electrónico**

O cigarro electrónico, apelidado de e-cig em inglês, é um dispositivo desenvolvido com o objectivo de substituir o cigarro tradicional de tabaco, pertencendo à classe dos dispositivos electrónicos de dispensa de nicotina (do acrónimo “ENDS” em inglês) <sup>1</sup>.

A maioria dos dispositivos é composto por quatro componentes principais: uma bateria (fonte de energia), um atomizador/vaporizador (componente de aquecimento), um reservatório/cartucho, que contém uma solução líquida (e-líquido), e um bucal. Alguns modelos têm um LED (pequeno dispositivo luminoso), localizado na ponta do cigarro que emite luz vermelha ou laranja durante o acto de aerossolização <sup>1</sup>.

A solução do e-líquido tipicamente contém: água, propilenoglicol e/ou glicerol, nicotina e aromatizantes. No entanto, também estão disponíveis e-cig sem nicotina. <sup>2</sup>

O funcionamento do dispositivo ocorre por um sensor que detecta o estímulo da sucção, realizado pelo utilizador, e activa o atomizador (alimentado pela energia proveniente da bateria). Este, por sua vez, permite aquecer o e-líquido, contido no reservatório, transformando-se num aerossol ou vapor - processo designado de vaporização - simulando o fumo do tabaco, que é posteriormente inalado pelo utilizador.

Relativamente aos modelos de e-cig (ver figura 1.) , estão disponíveis no mercado três gerações: a primeira geração - modelo descartável semelhante a um cigarro tradicional; a segunda geração - modelo recarregável semelhante a uma caneta e a terceira geração - modelo designado de tanque, com baterias e atomizadores separados, com possibilidade de recarga do líquido ou troca de cartucho). <sup>2</sup>

Uma revisão dos sites do fabricante demonstrou que um cartucho de e-líquido é equivalente a 5-30 cigarros tradicionais. <sup>3</sup>

Desde a sua comercialização no mercado, tem existido várias irregularidades no que diz respeito ao e-cig nomeadamente: grandes variações nos níveis de nicotina do e-líquido, variabilidade na aerossolização e rotulagem incorreta do produto, o que pode constituir um motivo de alerta para a saúde pública.

Em 2016, a “Food and Drug Administration” (FDA) passou a integrar a autoridade reguladora do “Center of Tobacco Products” e iniciou a regulamentação do fabrico, importação, embalagem, rotulagem, publicidade, promoção, venda e da distribuição da ENDS e dos seus componentes nos Estados Unidos da América. <sup>4</sup>

Foi também aprovado uma nova directiva europeia (“Tobacco Products Directive” - 2014/40/EU) acerca destes dispositivos em Maio de 2016. Foram estabelecidas regras

para a concentração máxima de nicotina nos cartuchos, para a pureza dos ingredientes do e-cig e ainda sobre a segurança dos dispositivos (ex: prevenção de contacto directo com o e-líquido e protecção para as crianças). Existe ainda uma plataforma electrónica do mercado europeu onde os fabricantes devem registar estes produtos.<sup>5</sup>

Em Portugal, o e-cig já fazem parte da legislação, passando a integrar-se na lei nº63/2017, uma alteração à lei prévia nº37/2007, que apenas regulamentava o cigarro tradicional. Segundo esta lei, o e-cig vão ser submetidos às mesmas restrições que o cigarro tradicional em termos de exposição ao fumo ambiental, publicidade e promoção. Além disso, nesta mesma lei, também são regulamentados todos os produtos de tabaco que afirmam ser menos nocivos que os restantes.

A Sociedade Portuguesa de Pneumologia, através da Comissão de Trabalho de Tabagismo, alerta à comunidade médica a não recomendar aos seus doentes o uso complacente de cigarros ou de dispositivos eletrónicos de dispensa de nicotina.<sup>6</sup>

## **2 Toxicidade dos constituintes do e-líquido**

### **2.1 Propilenoglicol e Glicerol**

O propilenoglicol (PG) é um álcool com várias utilizações, tais como conservante na indústria alimentar, hidratante na indústria cosmética, solvente em produtos farmacêuticos que são insolúveis em água (ex: benzodiazepinas e fenitoína) e em inaladores para asma e nebulizadores.<sup>3</sup>

O glicerol é usado para prolongar a duração do aerossol no ar. Verificou-se que a sua vaporização a altas temperaturas pode gerar acroleína tóxica.<sup>7</sup>

Segundo a FDA, estes dois produtos são considerados seguros, no entanto, a maioria dos estudos/testes toxicológicos foram realizados após a ingestão oral e não após a sua inalação/aerossolização.

Apesar de serem utilizados nos teatros, discotecas e no treinamento de emergência de aviação, são conhecidos por provocar irritação nas vias aéreas superiores.<sup>7</sup>

Segundo Bahl et al.(2012), o glicerol e PG não causaram efeitos citotóxicos nos fibroblastos pulmonares humanos após a exposição a várias soluções de recarga de e-cig.<sup>8</sup>

No entanto ainda não existem dados suficientes para afirmar a segurança da inalação repetida e prolongada de vapor de PG e/ou glicerol associada ao uso do e-cig.

## 2.2 Nicotina

A nicotina é facilmente absorvida através das vias aéreas, pele, mucosas e tracto gastrointestinal e a sua intoxicação aguda por inalação pode causar tonturas, náuseas e vômitos.<sup>7</sup>

Um aspecto negativo do e-cig é que os níveis de nicotina presentes são bastantes variáveis.

O estudo de Goniewicz et al. (2013), constatou-se que os e-líquidos, continham entre 14,8 e 87,2 mg/mL de nicotina e que a concentração medida variava da concentração declarada em até 50%.<sup>9</sup>

Por outro lado, existe um risco aumentado de toxicidade pela nicotina relacionado com o uso e abuso de cartuchos de recarga de e-liquido com nicotina, devido a acumulação da mesma.<sup>10</sup>

Existe ainda o risco de exposição passiva da nicotina mesmo após a dispersão do aerossol, visto a nicotina pode permanecer em superfícies interiores por semanas a meses. Além disso, pode reagir com ácido nitroso presente no ambiente produzindo nitrosaminas específicas do tabaco, consideradas substâncias cancerígenas, levando a sua inalação, ingestão ou exposição dérmica. A fonte primária de ácido nitroso em ambientes interiores são os aparelhos a gás.<sup>11</sup>

## 2.3 Aromatizantes

A solução composta por PG e/ou glicerol produz um vapor branco e inodoro, daí a necessidade de adicionar aromatizantes, que podem ser naturais ou artificiais.<sup>3</sup>

Estas substâncias são conhecidas por serem usadas na indústria alimentar e em ambientadores de casa, sendo algumas delas consideradas tóxicas e até carcinogénicas.<sup>12</sup>

Existem aromatizantes de vários aromas como tabaco, menta, fruta, vanilla, caramelo, café, canela entre outros. E segundo Shields et al. (2016) alguns aromatizantes dos e-líquidos contêm diacetil (sabor de caramelo, melancia, pina colada e morango), que pode causar irritação das mucosas e das vias aéreas.<sup>13</sup>

Além disso, também foram descritos casos de bronquiólite obliterante associado ao diacetil em trabalhadores na indústria de produção de pipocas em 2000.<sup>13</sup>

Há que destacar que o aroma de canela foi considerado o aroma com maior citotoxicidade entre trinta e seis e-líquidos de diferentes fabricantes analisados, sendo os responsáveis os aldeídos, um dos constituintes do aroma de canela.<sup>13</sup>

Alguns constituintes dos aromatizantes são alergénios conhecidos: etil-vanilina, eugenol, limoneno, álcool benzílico, anis, e estão presentes em vários e-líquidos.<sup>2</sup>

Apesar da FDA e a Comissão Europeia terem elaborado uma lista de aromatizantes alimentares permitidos e os seus valores-limite de ingestão, não se pode garantir a segurança relacionada com a sua inalação.

## 2.4 Contaminantes

O e-líquido pode ser contaminado por vários compostos derivados da sua transformação em aerossol através do aquecimento ou da degradação dos materiais que constituem o e-cig, principalmente o reservatório.<sup>2</sup>

Pode ainda ocorrer um sobreaquecimento do atomizador, que resulta na formação de aldeídos e outros produtos de decomposição térmica do aerossol. Um dos aldeídos formados é o formaldeído, classificado como carcinogénico.<sup>2</sup>

Ao contrário dos cigarros tradicionais de tabaco, o e-cig não produz substâncias tóxicas derivadas da combustão como monóxido de carbono.

## 2.5 Metais tóxicos

Segundo Hess et al. (2016), existe uma forte evidência que o e-cig é uma fonte de exposição de metais tóxicos. Neste estudo foi demonstrado a presença de altas concentrações de metais tóxicos, tais como cádmio, crómio, chumbo, manganês e níquel nos e-líquidos analisados, que por sua vez são transmitidos para os aerossóis produzidos durante o uso de um cartucho.<sup>14</sup>

Os compostos como níquel e crómio derivam provavelmente da constituição do atomizador.<sup>15</sup> A origem do chumbo e manganês permanece desconhecida, mas pode ser devido a contaminação durante a produção do atomizador.<sup>14</sup>

Segundo a Agência para o Registro de Substâncias Tóxicas e Doenças, dos Estados Unidos da América: a inalação de níquel pode causar rinite, sinusite crónica, asma e bronquite, sendo também um alergénio; a inalação de crómio está associada ao enfisema, infecção pulmonar crónica e a uma diminuição da função pulmonar; a inalação de chumbo origina uma rápida absorção para a corrente sanguínea, afectando múltiplos órgãos e sistemas; e manganês está associado a inflamação dos pulmões.

## 3 Toxicidade Pulmonar

### 3.1 Toxicidade *in vitro*

Os métodos *in vitro* têm um papel importante no esclarecimento dos efeitos de e-cig em diferentes tipos de células de forma isolada, tais como no epitélio das vias aéreas e dos alvéolos. Além disso, também permite estudar a interacção destas células com o sistema imunitário inato e adquirido (ver figura-tabela 1.).

No estudo de Wu et al. (2014), as células epiteliais traqueo-brônquicas humanas em cultura foram expostas ao e-líquido e posteriormente foram infectadas com o rinovírus. A conclusão foi que o e-líquido, com e sem nicotina, produz um estado pró-inflamatório a nível do epitélio das vias aéreas através da produção de citocinas inflamatórias (ex: IL-6) e promove a infecção por rinovírus, demonstrada pelo aumento da carga viral nas células expostas e pela diminuição significativa da expressão mRNA do SPLUNC1 (proteína presente nas vias aéreas pertencente ao sistema imunitário inato contra as infecções).<sup>16</sup>

Para melhor entender a fisiologia por trás da exposição humana ao e-cig, alguns investigadores utilizaram a capacidade das células epiteliais brônquicas humanas primárias cultivadas formarem uma monocamada, de modo a criar uma interface ar-líquido simulando um ambiente idêntico às vias aéreas. A interface ar-líquido criada foi exposta ao e-líquido e aos aerossóis do e-cig e do cigarro tradicional de tabaco.

Ambas as experiências demonstraram uma diminuição significativa na viabilidade celular e aumento do stress oxidativo nestas células comparadas às células expostas ao ar ambiente.<sup>17,18</sup>

Para reforçar o que foi referido anteriormente, o estudo Leigh et. al (2016) testou um conjunto de vários aromas de e-líquidos comercializados e verificou que os aromas de menta, café, morango reduziam significativamente a viabilidade e actividade metabólica das células epiteliais brônquicas, e aumentavam a produção de citocinas inflamatórias.<sup>19</sup>

Apesar destas conclusões em meio de cultura, são necessários estudos em animais para determinar os efeitos do e-cig em vários sistemas de órgãos, especialmente a nível pulmonar.

### 3.2 Toxicidade em animais

Actualmente, existe uma forte evidência que o e-cig são tóxicos para os tecidos pulmonares em modelos de animais.

Werley et al. (2016) demonstrou um aumento dose-dependente dos níveis de lactato desidrogenase, de proteínas totais, do número de macrófagos alveolares e do número de neutrófilos no lavado broncoalveolar de ratinhos expostos ao aerossol do e-cig ao final dos 90 dias. Ou seja, ficou demonstrado que o e-cig podem causar um estado pró-inflamatório, com consequente lesão pulmonar e com aumento da permeabilidade capilar num modelo animal.<sup>20</sup>

Sussan et al. (2015) constatou que a exposição do aerossol do e-cig nos ratinhos durante duas semanas resultou em stress oxidativo e num estado pró-inflamatório mediado por macrófagos. Estes ratinhos tiveram comprometimento na eliminação de bactérias como *Streptococcus pneumoniae*, secundária à fagocitose diminuída por macrófagos, e de vírus como o Influenza A, com um aumento da carga viral.<sup>21</sup>

### 3.3 Toxicidade em Humanos – Função Pulmonar e Efeitos Adversos

O efeito do e-cig a nível da função pulmonar foi avaliado através da exposição a curto prazo em fumadores de cigarros tradicionais e indivíduos saudáveis.

O grupo do Vardavas et al. (2012) recrutou 30 fumadores de cigarro tradicional de tabaco, sem qualquer patologia pulmonar de base e colocou-os a fumar o e-cig durante cinco minutos. Concluiu que houve um aumento significativo na resistência ao fluxo de ar nas vias aéreas e uma diminuição de óxido nítrico expelido, que é um marcador de stress oxidativo na homeostase pulmonar.<sup>22</sup>

Um estudo semelhante, o estudo de Gennimata et al. (2012), colocou 8 não fumadores e 24 fumadores a consumirem o e-cig durante dez min e reportou um aumento significativo na resistência das vias aéreas.<sup>23</sup>

Flouris et al. (2013) realizou dois estudos com 30 elementos, sendo que no primeiro estudo 15 eram fumadores de cigarro tradicional (>15 cigarros/dia) e foram expostos ao aerossol do e-cig com concentrações semelhantes a de um cigarro tradicional; e o segundo estudo 15 eram não fumadores e foram expostos ao aerossol de e-cig semelhante a uma exposição passiva do mesmo (ex: bar/restaurante). Ambos os estudos demonstraram que não existe alterações nas provas de função pulmonar, nomeadamente no volume expiratório forçado num segundo (FEV1), na capacidade vital forçada (FVC) e no índice de Tiffeneau (FEV1/FVC) após 1 hora de exposição.<sup>24</sup>

O estudo de Boulay et. al. (2017) recrutou 20 voluntários saudáveis e 10 voluntários asmáticos. E demonstrou que 1 hora de inalação de uma mistura de PG e glicerina proveniente de um e-cig, num ambiente controlado, não produz efeitos significativos quer a nível da função pulmonar quer a nível de sintomatologia em ambos grupos.<sup>25</sup>

No entanto, são necessários estudos prospectivos para determinar se estes dispositivos afectam ou não a função pulmonar a longo prazo. Estudos esses que podem ser limitados dado que a população alvo poderá ser também consumidora de cigarros tradicionais de tabaco.

Relativamente aos efeitos adversos do e-cig no que diz respeito à sintomatologia pulmonar, foi relatado um aumento da tosse e expectoração durante um ano (2012 a 2013) após o consumo de e-cig durante 30 dias, num estudo realizado em Hong Kong numa amostra 45.000 adolescentes.<sup>26</sup>

Por outro lado, um dos efeitos do consumo do e-cig que se tem tornado cada vez mais evidente é a sua relação com a asma, nomeadamente como factor de risco.

Como é conhecido, a asma está associado a um estado de inflamação e o mesmo foi demonstrado in vitro no estudo de Wu et al. (2014), já mencionado anteriormente. Além disso, o e-cig contém determinados metais tóxicos, como já referido no estudo do Hess et al. (2016), nomeadamente o crómio e níquel, que estão envolvidos na patogénese da asma.

Um estudo realizado na Coreia do Sul (Ho Cho et al. (2016)) com cerca de 40.000 estudantes do ensino secundário durante 12 meses, após o uso de e-cig durante 30 dias, constatou que os utilizadores de e-cig foram diagnosticados com asma com maior frequência, e que os sintomas da asma eram tão severos que provocou a abstinência escolar durante esse período em muitos dos estudantes.<sup>27</sup>

Por outro lado, o estudo de Mc Connell et al. (2016) com 2.000 adolescentes do Sul da Califórnia demonstrou que os adolescentes que consumidores de e-cig quer no passado, quer no presente apresentavam taxas aumentadas de sintomas de bronquite crónica.<sup>28</sup>

### 3.3.1 Consumo crónico e Neoplasia do pulmão

Apesar das consequências do consumo de e-cig conforme citadas anteriormente, permanece-se a questão se o e-cig estará associado a neoplasia do pulmão.

A nicotina é substância aditiva e um dos principais constituintes quer do cigarro tradicional quer do e-cig. Os efeitos de dependência da nicotina são provocados pela sua interacção com os receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChR), presentes no sistema nervoso central e periférico, e mais recentemente descobertos nas vias aéreas.<sup>29</sup>

Foi provado que os nAChRs estão envolvidos na regulação da proliferação celular e na inibição da apoptose. E o mecanismo essencial de qualquer neoplasia é precisamente a proliferação celular descontrolada.<sup>30</sup>

Uma das subunidades dos nAChRs a destacar é  $\alpha 7$ , que desempenha um papel importante no desenvolvimento da neoplasia do pulmão de não pequenas células, ao interferir nos mecanismos de proliferação e apoptose celular.<sup>31</sup>

A relação dos nAChRs com e-cig é demonstrada pelo estudo de Lam et al. (2007), que constatou uma sobreexpressão de nAChR  $\alpha 7$  numa cultura de células epiteliais brônquicas humanas expostas à nicotina.<sup>31</sup>

Além disso, foi demonstrado pelo estudo de West et al. (2003) tanto a nicotina como o seu metabolito – cetona nitrosamina derivada nicotina – estimulam a via de transdução de sinal Akt (umas das vias envolvidas na proliferação e a apoptose celular) a jusante da activação do nAChR no epitélio brônquico.<sup>32</sup>

Por outro lado, há dados que provam a interferência da nicotina como facilitadora da mutação de células, danificadora do genoma, disruptiva de processos metabólicos celulares, amplificadora de oncogenes, inactivadora de genes supressores dos tumores e promotora de um microambiente favorável ao desenvolvimento de uma neoplasia, inclusive a neoplasia do pulmão.<sup>33</sup>

Embora não esteja confirmada nem relatada a associação do consumo crónico do e-cig com a neoplasia do pulmão, há que salientar que existem meios de correlação nomeadamente por intermédio do nAChR  $\alpha 7$  que se encontra em sobreexpressão nos indivíduos consumidores de e-cig, pela estimulação de uma das vias de transdução de sinal envolvidas na proliferação e apoptose celular no epitélio brônquico, e por último pela nicotina.



### 3.4 Casos Relatados

#### 3.4.1 Pneumonia Lipóide – McClauley et al. (2012)

Doente, sexo feminino, de 42 anos admitida no hospital por quadro de dispneia, tosse com expectoração e febre com 7 meses de evolução. Já recorreu ao hospital múltiplas vezes por quadro semelhante e fez vários tratamentos com antibióticos. A doente referiu também ter começado a usar o e-cig desde há 7 meses. Analiticamente com 18.000 de leucócitos e tomografia computadorizada torácica demonstrou opacidades pulmonares bilaterais nos lobos superiores e inferiores com um padrão “crazy paving”.

Foram excluídas infecções por várias bactérias (*Bordetella pertussis*, *Legionella*, *Mycoplasma pneumoniae*), vírus e fungos (*Pneumocystis jirovecii*) e ainda feita o estudo autoimune (anticorpos antinucleares, péptido citrulinado cíclico e factor reumatóide) que foi negativo.

A citologia do lavado broncoalveolar revelou macrófagos abundantes com depósitos de lípidos no seu interior.

Nesta paciente, o diagnóstico considerado foi de Pneumonia Lipóide exógena, tendo como fonte a exposição recorrente a óleos à base de glicerina encontrados no aerossol do e-cig.

A pneumonia Lipóide é uma doença inflamatória crónica rara secundária à presença de substâncias lipídicas nos pulmões, com subsequente fagocitose pelos macrófagos alveolares e acumulação no interstício. Existem dois tipos: o endógeno, tipicamente por lesões obstrutivas proximais, embolia gorda, tecido necrótico, dislipidemia e o exógeno, relacionado com a inalação ou aspiração de lípidos, presentes em óleo mineral, vegetal ou animal.

A doente procedeu a cessação do e-cig com melhoria sintomática. A radiografia de tórax de controlo era normal e as provas de função respiratória não revelaram padrões nem obstrutivo nem restritivo.<sup>34</sup>

### 3.4.2 “Popcorn lung” – Atkins et al. (2015)

Doente de sexo masculino, de 60 anos, admitido ao hospital por quadro de fraqueza, calafrios e tosse. A radiografia de tórax não apresentava alterações, no entanto foi tratado com ceftriaxona e azitromicina, tendo alta após 3 dias com melhoria sintomática.

Um mês depois, o paciente foi novamente admitido ao hospital com mesma sintomatologia, agora associado a febre de 38,5°C. À entrada, estava hipoxémico (paO<sub>2</sub> de 48mmHg em ar ambiente). A tomografia computadorizada torácica revelou uma infiltração de vidro desfolido predominante no lobo superior bilateralmente. Após uma exploração pormenorizada da história clínica, o doente referiu o consumo de e-cig de aromas intensos antes de cada admissão ao hospital.

Foi feito o diagnóstico de pneumonite de hipersensibilidade aguda relacionada com os e-cig. Como foi relatado antes, os líquidos com aromatizantes contém diacetil e o mesmo está associado a bronquiolite obliterante, designado em inglês por “popcorn lung”.

O doente parou o consumo de e-cig, e desde então nunca teve sintomas e a TC de controlo após 3 meses estava normal.<sup>35</sup>

## 4 IQOS

Na sequência de uma maior procura de alternativas menos prejudiciais à saúde que o cigarro tradicional, surgiu um produto, ainda mais recente que o e-cig, designado de IQOS, derivado do inglês – “I-Quit-Ordinary-Smoking”.<sup>36</sup>

O IQOS foi produzido por uma das indústrias do tabaco mais conhecidas, a Philip Morris International (PMI). Este modelo pertence a uma nova categoria designada por sistema de aquecimento de tabaco, em inglês “Tobacco Heating System” (THS). Este sistema permite o aquecimento do cigarro sem que haja a combustão do mesmo. Para tal, utiliza-se um tipo de tabaco processado especificamente para a este aparelho.

O THS, traduzido pelo modelo IQOS, é constituído por 3 componentes: um cigarro (que contém tabaco processado em pó), um suporte semelhante a uma caneta (que aquece o cigarro por intermédio de uma lâmina de aquecimento controlada electronicamente), e um carregador (usado para recarregar o suporte).<sup>36</sup>

A temperatura da lâmina de aquecimento não ultrapassa os 350°C, ao contrário dos cigarros tradicionais que chega a alcançar 800°C.<sup>36</sup>

A introdução do IQOS no mercado ocorreu em 2014, em países como Japão e Itália. Desde então, este aparelho é comercializado em 30 países, dos quais 19 são da Europa<sup>36</sup>.

Em termos de legislação, em 2016, o PMI submeteu a candidatura do IQOS à FDA do qual foi aceite como pertencente a uma nova categoria designada de Produto de Tabaco de Risco Modificado. Desde essa altura, o IQOS é comercializado como tal, não sendo submetido às regras de restrição do cigarro tradicional.<sup>37</sup>

A maioria dos estudos elaborados acerca da toxicidade destes aparelhos foram feitos justamente pela empresa responsável pela sua produção e comercialização, a PMI, o que pode significar que as análises dos estudos estão enviesadas.

Neste artigo de revisão serão apenas analisados os estudos independentes e não influenciados pela indústria do tabaco.

No que diz respeito aos cigarros tradicionais, as substâncias nocivas resultam da combustão incompleta, processo designado de pirólise, e da degradação dos cigarros do tabaco pelo do calor (degradação termogénica). A combustão completa ocorre em altas temperaturas (> 1300 ° C), superior ao calor gerado pela combustão ocorrida num cigarro de tabaco (<800 ° C). Substâncias essas tais como: acetaldeído, um composto orgânico volátil carcinogénico irritante, benzopireno, um hidrocarboneto aromático policíclico carcinogénico e monóxido de carbono.<sup>38</sup>

Segundo a literatura disponível, foi demonstrado a presença destas mesmas substâncias resultantes da pirólise no aerossol produzido pelo IQOS, no entanto, em menores concentrações que num cigarro tradicional.<sup>38</sup>

Além disso, constatou-se que o aerossol do IQOS continha cerca de 84% da nicotina presente num cigarro tradicional.<sup>38</sup>

Actualmente, não existe evidência científica que o THS é seguro para consumo, quer para a população consumidora de cigarros tradicionais, quer para a população saudável. Inclusive, ficou demonstrada a presença de substâncias carcinogénicas nestes aparelhos, o que permite concluir que o IQOS não é uma alternativa ao cigarro tradicional.

## **Conclusão**

Este artigo de revisão pretende demonstrar que o e-cig é uma fonte de toxicidade pulmonar, quer através dos constituintes do dispositivo, quer através do e-líquido. Por outro lado, constitui uma fonte de exposição de metais tóxicos, alguns considerados cancerígenos. Associado a isto, há um risco de exposição passiva de substâncias cancerígenas, derivadas da reacção da nicotina em ambientes fechados.

Embora o consumo do e-cig a curto prazo não apresente alterações significativas na função pulmonar, os efeitos deletérios a longo prazo, no sistema respiratório estão associados a um estado pró-inflamatório induzido, destacando os diagnósticos de novo de asma e bronquite crónica, e no sistema imunitário das vias aéreas, estão associados a uma resposta menos eficaz às infecções.

Realça-se ainda, para uma provável relação entre o consumo crónico de e-cig e a neoplasia do pulmão, por intermédio do nAChR  $\alpha 7$ , responsável pela proliferação e apoptose celular no epitélio brônquico, que está sobreexpresso nestes indivíduos, e por intermédio da nicotina.

Estas consequências tornam o e-cig e o IQOS um motivo de preocupação para a saúde pública sobretudo para a faixa etária jovem, nos não fumadores e ainda em certos grupos de risco, como as grávidas, que vêem estes produtos como uma forma de contornar a cessação tabágica.

Em jeito de conclusão, até se provar o contrário, o consumo de e-cig e do IQOS não pode ser considerado seguro para a saúde.

O consumo do e-cig e do IQOS deve ser estritamente vigiado até que existam estudos conclusivos a longo prazo, visto que as consequências poderão estar já a serem manifestadas.



## **Abreviaturas**

**e-cig:** cigarro electrónico

**e-líquido:** solução líquida do cigarro electrónico

**ENDS:** Sistemas electrónicos de dispensa de nicotina

**FDA:** Food and Drug Administration

**AChR:** receptores nicotínicos de acetilcolina

**IQOS:** I-quit-ordinary-smoking

**THS:** Tobacco Heating System





## **Agradecimentos**

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer aos meus pais, Rameschandre Samgi e Ramila Premgi, por toda confiança depositada em mim para que eu conseguisse alcançar mais um passo importante da minha vida.

À minha irmã, Dimpal R. Samgi, pelo apoio incondicional e constante que me concedeu durante estes anos e durante este trabalho. E ainda, pela paciência e compreensão que teve ao responder todas as dúvidas e correcções que foram surgindo na elaboração deste trabalho.

De um modo muito particular, agradeço à minha orientadora, a Dra. Paula Monteiro, pela sua disponibilidade dedicação e orientação na concretização deste trabalho final de mestrado, aconselhando-me sempre os melhores caminhos.

Por último, aos meus amigos mais próximos de curso, que estiveram sempre a apoiar-me, mesmo nos momentos mais complicados.



## **Bibliografia**

1. Varkey B. Electronic cigarettes. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*.  
<http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00063198-201403000-00002>. Published 2014.
2. Dautzenberg B, Garelik D. Patients with lung cancer: Are electronic cigarettes harmful or useful? *Lung Cancer*. 2017;105:42-48.  
doi:10.1016/j.lungcan.2016.05.011
3. Bertholon JF, Becquemin MH, Annesi-Maesano I, Dautzenberg B. Electronic cigarettes: A short review. *Respiration*. 2013;86(5):433-438.  
doi:10.1159/000353253
4. U.S. Food and Drug Administration. Vapes, E-Cigs, Hookah Pens, and other Electronic Nicotine Delivery Systems (ENDS). U.S. Food and Drug Administration.  
<https://www.fda.gov/tobaccoproducts/labeling/productsingredientscomponents/ucm456610.htm>. Published 2017. Accessed November 3, 2017.
5. European Commission. Electronic cigarettes. European Commission.  
[https://ec.europa.eu/health/tobacco/ecigarettes\\_en](https://ec.europa.eu/health/tobacco/ecigarettes_en). Published 2016. Accessed November 2, 2017.
6. Reis Ferreira JM, Figueiredo A, Boléo-Tomé JP, Robalo Cordeiro C. Cigarro Eletrónico: Posição da Sociedade Portuguesa de Pneumologia. *Acta Med Port*. 2015;28(5):548-550.
7. Callahan-Lyon P. Electronic cigarettes: human health effects. *Tob Control*. 2014;23(suppl 2):ii36-ii40. doi:10.1136/tobaccocontrol-2013-051470
8. Bahl V, Lin S, Xu N, Davis B, Wang YH, Talbot P. Comparison of electronic cigarette refill fluid cytotoxicity using embryonic and adult models. *Reprod Toxicol*. 2012;34(4):529-537. doi:10.1016/j.reprotox.2012.08.001
9. Goniewicz ML, Kuma T, Gawron M, Knysak J, Kosmider L. Nicotine levels in electronic cigarettes. *Nicotine Tob Res*. 2013;15(1):158-166.  
doi:10.1093/ntr/nts103

10. Ordonez JE, Kleinschmidt KC, Forrester MB. Electronic cigarette exposures reported to Texas poison centers. *Nicotine Tob Res.* 2015;17(2):209-211. doi:10.1093/ntr/ntu223
11. Kuschner WG, Reddy S, Mehrotra N, Paintal HS. Electronic cigarettes and thirdhand tobacco smoke: Two emerging health care challenges for the primary care provider. *Int J Gen Med.* 2011;4:115-120. doi:10.2147/IJGM.S16908
12. Cone JE, Shusterman D. Health Effects of Indoor Odorants. 1991;95(7):53-59.
13. Shields PG, Berman M, Brasky TM, et al. A review of pulmonary toxicity of electronic cigarettes in the context of smoking: A focus on inflammation. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2017;26(8):1175-1191. doi:10.1158/1055-9965.EPI-17-0358
14. Hess CA, Olmedo P, Navas-Acien A, Goessler W, Cohen JE, Rule AM. E-cigarettes as a source of toxic and potentially carcinogenic metals. *Environ Res.* 2017;152(September 2016):221-225. doi:10.1016/j.envres.2016.09.026
15. Brown CJ, Cheng JM. Electronic cigarettes: product characterisation and design considerations. *Tob Control.* 2014;23(suppl 2):ii4-ii10. doi:10.1136/tobaccocontrol-2013-051476
16. Wu Q, Jiang D, Minor M, Chu HW. Electronic cigarette liquid increases inflammation and virus infection in primary human airway epithelial cells. *PLoS One.* 2014;9(9). doi:10.1371/journal.pone.0108342
17. Scheffler S, Dieken H, Krischenowski O, Förster C, Branscheid D, Aufderheide M. Evaluation of e-cigarette liquid vapor and mainstream cigarette smoke after direct exposure of primary human bronchial epithelial cells. *Int J Environ Res Public Health.* 2015;12(4):3915-3925. doi:10.3390/ijerph120403915
18. Aug A, Altraja S, Kilk K, Porosk R, Soomets U, Altraja A. E-cigarette affects the metabolome of primary normal human bronchial epithelial cells. *PLoS One.* 2015;10(11):1-12. doi:10.1371/journal.pone.0142053
19. Leigh NJ, Lawton RI, Hershberger PA, Goniewicz ML. Flavourings significantly affect inhalation toxicity of aerosol generated from electronic nicotine delivery systems (ENDS). *Tob Control.* 2016;25(Suppl 2):ii81-ii87.

- doi:10.1136/tobaccocontrol-2016-053205
20. Sherwood CL, Boitano S. Airway epithelial cell exposure to distinct e-cigarette liquid flavorings reveals toxicity thresholds and activation of CFTR by the chocolate flavoring 2,5-dimethylpyrazine. *Respir Res.* 2016;17(1):57. doi:10.1186/s12931-016-0369-9
  21. Sussan TE, Gajghate S, Thimmulappa RK, et al. Exposure to electronic cigarettes impairs pulmonary anti-bacterial and anti-viral defenses in a mouse model. *PLoS One.* 2015;10(2):1-15. doi:10.1371/journal.pone.0116861
  22. Vardavas CI, Anagnostopoulos N, Kougias M, Evangelopoulou V, Connolly GN, Behrakis PK. Short-term pulmonary effects of using an electronic cigarette: Impact on respiratory flow resistance, impedance, and exhaled nitric oxide. *Chest.* 2012;141(6):1400-1406. doi:10.1378/chest.11-2443
  23. Chun LF, Moazed F, Calfee CS, Matthay MA, Gotts JE. Pulmonary toxicity of e-cigarettes. *Am J Physiol - Lung Cell Mol Physiol.* 2017;313(2):L193-L206. doi:10.1152/ajplung.00071.2017
  24. Flouris AD, Chorti MS, Poulianiti KP, et al. Acute impact of active and passive electronic cigarette smoking on serum cotinine and lung function. *Inhal Toxicol.* 2013;25(2):91-101. doi:10.3109/08958378.2012.758197
  25. Boulay M-E, Henry C, Bosse Y, et al. Acute effects of nicotine-free and flavour-free electronic cigarette use on lung functions in healthy and asthmatic individuals. *Respir Res.* 2017;18(1):33. doi:10.1186/s12931-017-0518-9
  26. Wang MP, Ho SY, Leung LT, Lam TH. Electronic Cigarette Use and Respiratory Symptoms in Chinese Adolescents in Hong Kong. *JAMA Pediatr.* 2016;170(1):89. doi:10.1001/jamapediatrics.2015.3024
  27. Cho JH, Paik SY. Association between electronic cigarette use and asthma among high school students in South Korea. *PLoS One.* 2016;11(3):1-13. doi:10.1371/journal.pone.0151022
  28. McConnell R, Barrington-Trimis JL, Wang K, et al. Electronic-cigarette use and Respiratory Symptoms in Adolescents. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016. doi:10.1164/rccm.201604-0804OC

29. Rowell TR, Tarran R. Will chronic e-cigarette use cause lung disease? *Am J Physiol - Lung Cell Mol Physiol.* 2015;309(12):L1398-L1409. doi:10.1152/ajplung.00272.2015
30. Eggleton RD, Brown KC, Dasgupta P. Nicotinic acetylcholine receptors in cancer: multiple roles in proliferation and inhibition of apoptosis. *Trends Pharmacol Sci.* 2008;29(3):151-158. doi:10.1016/j.tips.2007.12.006
31. Lam DC-L, Girard L, Ramirez R, et al. Expression of nicotinic acetylcholine receptor subunit genes in non-small-cell lung cancer reveals differences between smokers and nonsmokers. *Cancer Res.* 2007;67(10):4638-4647. doi:10.1158/0008-5472.CAN-06-4628
32. West KA, Brognard J, Clark AS, et al. Rapid Akt activation by nicotine and a tobacco carcinogen modulates the phenotype of normal human airway epithelial cells. *J Clin Invest.* 2003;111(1):81-90. doi:10.1172/JCI200316147
33. Grando SA. Connections of nicotine to cancer. *Nat Rev Cancer.* 2014;14(6):419-429. doi:10.1038/nrc3725
34. McCauley L, Markin C, Hosmer D. *An Unexpected Consequence of Electronic Cigarette Use.* *Chest* 141, 1110-1113 (2012). doi:10.1378/chest.11-1334
35. Atkins G, Drescher F. *Acute Inhalational Lung Injury Related to the Use of Electronic Nicotine Delivery System (ENDS).* *Chest* 148, 83A (2015). doi:10.1378/chest.2281610
36. Smith M, Haziza C, Hoeng J, et al. The Science behind the Tobacco Heating System.
37. Jenssen BP, Walley SC, McGrath-Morrow SA. Heat-not-Burn Tobacco Products: Tobacco Industry Claims No Substitute for Science. *Pediatr.* 2017;141(1):e20172383. doi:10.1542/peds.2017-2383
38. Life P, Interna- PM, Note E. Heat-Not-Burn Tobacco Cigarettes: Smoke by Any Other Name. 2017;6(p 2):4-6.

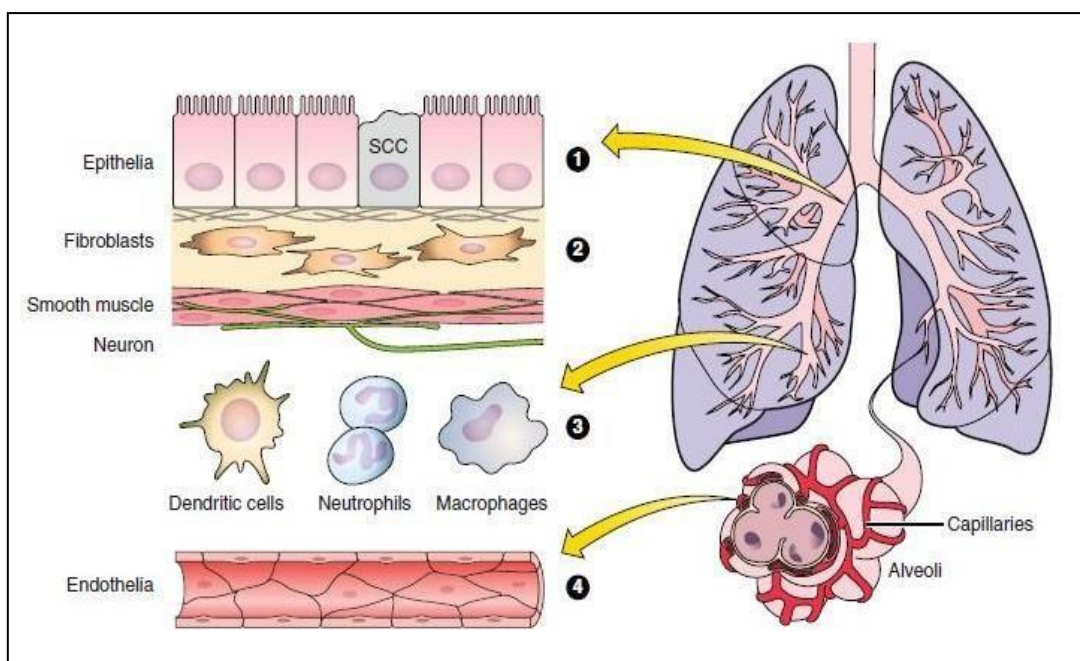
## Quadros e Figuras

**Figura 1:** Modelos de e-cig



Fonte: Varkey B. Electronic cigarettes. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*.<sup>1</sup>

**Figura-Tabela1:** Resumo dos efeitos da exposição do E-cig e e-líquido nos vários tipos de células no aparelho respiratório em estudos in vitro e in vivo.



Tecido / tipo de célula	Efeitos
<b>(1) Epitélio</b>	↑ citotoxicidade, ↓ viabilidade celular, ↑ inflamação, ↑ infecção
<b>(2) Fibroblastos</b>	↑ citotoxicidade, ↓ viabilidade celular, morfologia alterada
<b>(3) Células inflamatórias</b>	↑ macrófagos, ↑ secreção de citocinas, ↑ infecção
<b>(4) Endotélio</b>	↓ viabilidade celular, ↓ resistência eléctrica

Fonte: Rowell TR, Tarran R. Will chronic e-cigarette use cause lung disease? *Am J Physiol - Lung Cell Mol Physiol*. 2015 <sup>29</sup>